



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2015/2016

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

Autor: Maria Margarida Gomes Sousa Gonçalves

Orientador: Dr. Joaquim de Jesus Gonçalves

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, Junho de 2016

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina – 2015/2016

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

Autor: Maria Margarida Gomes Sousa Gonçalves, estudante do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal, contacto: margaridagoncalves21@gmail.com

Orientador: Dr. Joaquim de Jesus Gonçalves, Professor Auxiliar da Unidade Curricular de Obstetrícia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; Assistente Graduado de Obstetrícia, Subespecialista em Medicina Materno Fetal e em Medicina da Reprodução.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram para a realização deste projeto.

O meu especial agradecimento ao meu orientador, Doutor Joaquim Gonçalves por toda a disponibilidade que teve para me orientar e ajudar durante todo o desenvolvimento deste trabalho e, especialmente, por tudo que me ensinou ao longo dos últimos anos.

Aos meus amigos e namorado agradeço todo o apoio e incentivo que diariamente me dão.

À minha família quero agradecer a confiança que sempre depositaram em mim ao longo de todo o meu percurso.

Resumo

A síndrome do ovário poliquístico é a causa mais comum de infertilidade anovulatória, representando cerca de 75 a 90% dos distúrbios ovulatórios. Para fazer o seu diagnóstico utilizam-se os critérios de Roterdão de 2012, sendo necessários dois dos três critérios seguintes: oligo e/ou anovulação; clínica e/ou sinais laboratoriais de hiperandrogenismo; ovário poliquístico (ecografia).

Muito se tem discutido sobre qual o fármaco mais seguro e mais eficaz na indução da ovulação. Esta revisão pretende comparar dois: o citrato de clomifeno vs letrozole.

O primeiro pertence ao grupo dos moduladores seletivos dos recetores de estrogénio. 75 a 80% das mulheres com distúrbios ovulatórios consegue ovular em resposta a este fármaco. Apresenta, contudo, alguns efeitos adversos como alterações de humor, sintomas vasomotores, efeitos negativos na qualidade e quantidade de muco cervical e uma diminuição na espessura endometrial.

O Letrozole é um inibidor da aromatase; inibe a conversão da testosterona e androstenodiona em estradiol e estrona respetivamente, reduzindo o feedback negativo do estrogénio na hipófise e aumentando a libertação da FSH. Este desempenha uma estimulação hormonal mais fisiológica do endométrio, tem menos efeitos adversos tanto a nível das alterações de humor como a nível dos sintomas vasomotores e apresentam uma menor probabilidade de exposição periconcepcional. O mecanismo de feedback negativo mantém-se intacto e à medida que o folículo dominante cresce e os níveis de estrogénio aumentam, este mecanismo ocorre centralmente. Isto leva a uma supressão dos níveis de FSH e à atresia dos pequenos folículos em crescimento, levando ao desenvolvimento de um único folículo dominante e à mono-ovulação.

O Letrozole é no mínimo tão efetivo como o citrato de clomifeno para o tratamento da infertilidade anovulatória destas mulheres. No entanto, são necessários mais estudos com um maior número de recém-nascidos para clarificar a segurança e os riscos de teratogenicidade do Letrozole.

Palavras-chave: Síndrome do ovário poliquístico; Tratamento; Indução da ovulação; Citrato de clomifeno; Letrozole;

Abstract

Polycystic ovary syndrome is the most common cause of anovulatory infertility representing 75 to 90% of ovulatory disorders. The 2012 Rotterdam criteria are used to diagnose PCOS, two of the three following criteria are required for diagnosis: oligo and / or anovulation; clinical and / or laboratory hyperandrogenism signs; Polycystic ovary (ultrasound).

Much has been discussed about which is the safest and most effective drug in ovulation induction. This review aims to compare two: clomiphene citrate (CC) vs letrozole.

The first, belongs to the group of selective estrogen receptor modulators. Seventy-five to 80% of women with ovulatory disorders can ovulate in response to this drug. It has, however, some adverse effects such as mood changes, vasomotor symptoms, negative factors in the quality and quantity of cervical mucus and a decrease in endometrial thickness.

Letrozole is an aromatase inhibitor; inhibits the conversion of testosterone and androstenedione to estrone and estradiol respectively, reducing the estrogen negative feedback on the pituitary and increasing the release of FSH. Letrozole play a more physiological hormonal stimulation of the endometrium, have less adverse effects both in terms of changes in mood as the level of vasomotor symptoms and have a lower probability of periconcepcional exposure. The negative feedback mechanism remains intact and as the dominant follicle grows and estrogen levels increase, the normal negative feedback mechanism occurs centrally. This leads to a suppression of FSH and atresia of the small growing follicles, leading to the development of a single dominant follicle and mono-ovulation.

Letrozole is at least as effective as CC for the treatment of anovulatory infertility. However, further studies are needed with a larger number of newborn infants to clarify Letrozole's the safety and risk of teratogenicity compared with other treatments for infertility.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Treatment; Induction of ovulation; Clomiphene citrate; letrozole;

Lista de Siglas

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

LH – Hormona Luteinizante

FSH – Hormona estimuladora folicular

GnRH – Hormona libertadora de Gonadotrofina

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

HDL – Lipoproteína de alta densidade

17 β HSD - 17 β -hidroxiesteroide hidrogenase

PAI-1 – Inibidor do ativador de plasminogénio tipo I

SHBG – Globulina de ligação a hormonas sexuais

CC – Citrato de Clomifeno

SHO – Síndrome de hiperestimulação ovárica

HAM - Hormona anti-mulleriana

IMC – Índice de massa corporal

IA – Inibidores da aromatase

RE – Recetividade endometrial

PMA – Procriação medicamente assistida

Ca – Carcinoma

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Siglas	vi
Introdução - Síndrome do Ovário Poliquístico.....	1
Material e Métodos	6
Tratamento	7
Tratamento da Infertilidade associada à SOP.....	8
Citrato de Clomifeno.....	8
Letrozole.....	10
Conclusão.....	15
Referências.....	17

Introdução - Síndrome do Ovário Poliquístico

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) continua a ser um dos distúrbios hormonais mais comum e a maior causa de infertilidade feminina, com uma prevalência estimada entre 5% a 10%.^(David A. Ehrmann, 2005; Richard S. Legro, 2015) A SOP é, por isso, a causa mais comum de anovulação, estimando-se que cerca de 75-90% dos casos de anovulação sejam, atualmente, devidos à SOP.^(BAlen AH, 2007; Samer Tannus, 2015) A prevalência é diferente entre a população mundial, refletindo o efeito da etnia, da raça e de outros fatores ambientais presentes em determinadas zonas do globo, no fenótipo da síndrome.^(Williamson K, 2001; Kauffman RP, 2002) Alguns estudos^(Legro RS; Ehrmann D, 1995; Urbanek M, 1999; Azziz R, 2000; Kahsar-Miller MD, 2001) sugerem que a SOP possa ser hereditária. Atualmente, as evidências sugerem que se trate de um distúrbio multigénico complexo.^(David A. Ehrmann, 2005) As interações complexas geralmente mimetizam um distúrbio autossómico dominante com penetrância variável, sendo correlacionado em gémeos monozigóticos.^(Vink JM, 2006) Cerca de 50% das irmãs têm hiperandrogenismo e 50% destas têm também oligomenorreia e por isso SOP.^(Franks S, 2008; Legro RS, 19998) Contudo, a etiologia primária da SOP continua desconhecida.^(Samer Tannus, 2015)

Vários fatores contribuem para dificultar o diagnóstico de SOP. Os sinais e sintomas são heterogéneos e variam ao longo do tempo.^(David A. Ehrmann, 2005) Um grupo de consenso internacional^(Group, 2004b) propôs recentemente que a síndrome podia ser diagnosticada após a exclusão de outras condições médicas associadas a ciclos menstruais irregulares e excesso de androgénios, e a presença de pelo menos dois dos seguintes: oligovulação ou anovulação; hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial; e ovários poliquísticos definidos pela ultrassonografia.^(Adams J, 1986) Com esta classificação, fica evidente que ovários poliquísticos não necessitam de estar presentes para ser feito o diagnóstico de SOP^(Ehrmann D, 1992), e consecutivamente a sua presença por si só não estabelece o diagnóstico.^(Polson DW, 1988; Michelmores KF, 1999) Com isto, os critérios de Roterdão dividem a SOP em 4 fenótipos: o primeiro (SOP clássico) é caracterizado por: hiperandrogenismo evidenciado clinicamente ou laboratorialmente, evidência de oligovulação ou anovulação e ovários poliquísticos evidenciados pela ultrassonografia; o segundo assinalado pela presença de hiperandrogenismo evidenciado clinicamente ou laboratorialmente e

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

evidência de oligovulação ou anovulação; o terceiro (SOP ovulatório) caracterizado pela presença de hiperandrogenismo evidenciado clinicamente ou laboratorialmente e ovários poliquísticos evidenciados pela ultrassonografia; o quarto (SOP não hiperandrogénico) descrito pela presença de oligovulação ou anovulação e ovários poliquísticos evidenciados pela ultrassonografia.^(RL, 2015)

Histopatologicamente, os ovários poliquísticos são caracterizados por um número excessivo de pequenos folículos antrais que foram sequestrados antes da fase de desenvolvimento pré-ovulatório, alargamento ovárico, espessamento capsular, hiperplasia do estroma e da teca e luteinização.^(RL, 2015) Ultrasonograficamente, o ovário poliquístico é definido como um ovário com volume superior a 10 mL ou pela presença de 12 ou mais pequenos folículos antrais (2-9 mm de diâmetro), bastando um para caracterizar a síndrome.^(Balen AH, 2003; Group, 2004a)

Os ciclos menstruais normais, geralmente, têm uma duração entre 21 a 45 dias, mesmo durante o primeiro ano pós menarca.^(Robert L Rosenfield, 2015) A anovulação crónica geralmente manifesta-se como oligomenorreia (menos de 9 menstruações num ano) ou amenorreia. Ciclos anovulatórios levam a disfunções catameniais e à diminuição da fertilidade.^(David A. Ehrmann, 2005)

Hiperandrogenismo, por sua vez, é caracterizado pelo aumento persistente da testosterona sérica. O diagnóstico de hiperandrogenismo pode ser complicado, e por isso, hirsutismo moderado a severo, geralmente, constitui uma evidência clínica de hiperandrogenismo.^(Robert L Rosenfield, 2015) O hirsutismo acompanha de forma variável o hiperandrogenismo, estando presente em pouco mais de 50% dos doentes com SOP hiperandrogénico^(Robert L Rosenfield, 2015), sendo definido medicamente como excesso de pelo com distribuição androgénica na mulher.^(Robert L. Rosenfield, 2005) Cerca de 5% das mulheres em idade reprodutiva na população geral têm hirsutismo, como é indicado pelo resultado superior ou igual a 8 na escala Ferriman–Gallwey.^(Robert L. Rosenfield, 2005) Por sua vez, acne vulgar inflamatório moderado a severo que não responde ao tratamento tópico é uma indicação para testar o hiperandrogenismo.^(Robert L Rosenfield, 2015) As manifestações cutâneas do hiperandrogenismo na SOP incluem: hirsutismo, acne e alopecia androgénica; a acantose nigricans é uma manifestação dermatológica de hiperinsulinémia.^(David A. Ehrmann, 2005)

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

Uma grande proporção de mulheres com SOP têm excesso de peso e muitas são obesas.^(Ehrmann DA, 1992) Embora a obesidade por si só não seja considerada o evento iniciante no desenvolvimento da síndrome, pode exacerbar as alterações tanto reprodutivas com metabólicas.^(David A. Ehrmann, 2005)

Os sintomas de SOP geralmente começam com a menarca^(S., 2002), contudo, também podem ocorrer durante a puberdade como resultado de modificadores ambientais ou ganho de peso. A pubarca precoce, como resultado da secreção adrenal precoce, pode ser um prenúncio da síndrome.^(Ibanez L, 2001)

Mulheres com SOP, quase sempre, têm alguma alteração na secreção de gonadotrofina comparado com mulheres que têm ciclos menstruais normais.^(Waldstreicher J, 1988) Contudo, sabe-se que as concentrações de gonadotrofina variam durante os ciclos menstruais e são libertadas de forma pulsátil na circulação. Assim, um único doseamento de hormona luteinizante (LH) e da FSH têm uma sensibilidade de diagnóstico muito baixa.^(David A. Ehrmann, 2005) Concentrações baixas de LH sugerem distúrbios hipogonadotróficos de origem neuroendócrina, enquanto que concentrações elevadas de FSH sugerem falha primária do ovário.^(Robert L Rosenfield, 2015)

Em resposta à estimulação pela LH, as células da teca do ovário sintetizam androgénios. A biossíntese de androgénios é mediada pelo citocromo P450c17, uma enzima com 17 α hidroxilase e 17,20lipase, ambas são necessárias para formar androstenodiona. O esteroide androgénico é então convertido em 17 β -HSD para formar testosterona ou é aromatizada pela enzima aromatase para formar estrona. Estudos mostraram que as células da teca do ovário de mulheres afetadas são mais eficientes em converter os precursores androgénicos em testosterona que as das mulheres saudáveis.^(Nelson VL, 1999; Nelson VL, 2001)

Por sua vez, a FSH é responsável por regular a atividade da aromatase das células granulosas, determinando a quantidade de estrogénio que é sintetizado pelos precursores androgénicos. Quando as concentrações da LH aumentam relativamente à FSH, os ovários preferencialmente sintetizam androgénios.^(David A. Ehrmann, 2005)

A frequência da estimulação da GnRH hipotalâmica determina em parte, a proporção relativa de LH e da FSH. O estímulo aumentado da GnRH hipotalâmica favorece a

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

transcrição da subunidade β da LH em relação à subunidade β da FSH. (David A. Ehrmann, 2005)

Pensa-se que a frequência de estimulação da GnRH hipotalâmica esteja aumentada no SOP, pois as mulheres com a síndrome apresentam taxas elevadas da LH (razão LH/FSH > 2). (Waldstreicher J, 1988)

A percentagem de mulheres com SOP que apresentam resistência à insulina é de 50-70%. (Samer Tannus, 2015) Esta hormona desempenha tanto um papel direto como indireto na patogenia do hiperandrogenismo. Atua sinergicamente com a LH para estimular a produção de androgénios pelas células da teca. Inibe, também, a síntese hepática da SHBG (principal proteína circulatória que se liga à testosterona), levando a um aumento da proporção livre de testosterona circulante. (David A. Ehrmann, 2005) Como a maioria das mulheres com SOP tem hiperinsulinémia, a concentração de testosterona livre é geralmente elevada. (David A. Ehrmann, 2005)

As mulheres com esta síndrome apresentam um elevado risco de desenvolver anormalidades tanto metabólicas como cardiovasculares, parecidas com aquelas observadas na síndrome X. A obesidade está presente em pelo menos 30% dos casos. (David A. Ehrmann, 2005) O aumento da adiposidade, principalmente adiposidade visceral, está associado com o aparecimento de hiperandrogenismo, resistência à insulina e dislipidémia. (2002) Os androgénios são aromatizados em estrona, no tecido adiposo, o qual exerce feedback negativo na secreção de FSH pela hipófise. (Samer Tannus, 2015) 30 a 40% das mulheres com SOP, por sua vez, apresentam intolerância à glicose, e 10% destas desenvolvem diabetes tipo 2 pela quarta década de vida. (Ehrmann DA, 1992; Legro RS, 1999)

Por outro lado, muitas mulheres com SOP desenvolvem hipertensão nos seus anos reprodutivos (Zimmermann S, 1992; Glueck CJ, 2003), e algum grau de hipertensão sustentada pode permanecer em mulheres mais velhas com SOP (Dahlgren E, 1992a; Dahlgren E, 1992b). A compliance vascular reduzida (Kelly CJG, 2002) e disfunção vascular endotelial (Paradisi G, 2001; Kelly CJG, 2002; Paradisi G, 2003; Orio F Jr, 2004a) são as duas características vasculares mais comumente presentes, que podem explicar este achado.

Existe, também, uma predisposição para doenças macrovasculares e trombose (Yildiz BO, 2002; Orio F Jr, 2004b). Estudos recentes (Christian RC1, 2003) mostram que as mulheres premenopáusicas com SOP têm uma maior prevalência de calcificação das artérias coronárias detetada pela tomografia computadorizada. Apresentam, ainda, níveis elevados

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

de PAI-1, que podem contribuir para o aumento deste risco. (Dahlgren E, 1994; Ehrmann D, 1997; Atiomo WU, 1998) Uma redução nos níveis de insulina diminui tanto os níveis como a atividade do PAI-1 (Ehrmann D, 1997). Observa-se, ainda, hipertriglicidemia, um aumento nos níveis de VLDL, LDL e uma redução das HDL, o que contribui também para a predisposição destes doentes à doença vascular (Talbot E, 1995). Tanto a resistência à insulina como o hiperandrogenismo contribuem para este perfil lipídico aterogénico. (David A. Ehrmann, 2005)

Outro achado importante é o aumento da prevalência da apneia obstrutiva do sono em doentes com SOP. (David A. Ehrmann, 2005) Esta elevada prevalência não pode ser explicada apenas pela elevada taxa de obesidade observada nestas doentes, tal como indicado por estudos recentes (ALEXANDROS N. VGONTZAS, 2001; ROBERT B. FOGEL†, 2001; Gopal M1, 2002) na área. Segundo um desses estudos (ALEXANDROS N. VGONTZAS, 2001) a resistência à insulina parece ser o preditor mais forte para a apneia obstrutiva do sono, mais que a idade, índice de massa corporal ou que a concentração de testosterona circulante. (David A. Ehrmann, 2005)

Finalmente, existe, nestas mulheres, um aumento na prevalência de hiperplasia endometrial e carcinoma nas mulheres com SOP (A., 2001; Hardiman P, 2003). Este aumento tem sido associado à estimulação persistente do tecido endometrial pelo estrogénio (principalmente estrona) sem a inibição da proliferação induzida pela progesterona e sem a diferenciação para endométrio secretório que ocorre, normalmente, após a ovulação. (David A. Ehrmann, 2005) Tanto o ca da mama como o do ovário estão variavelmente associados à SOP (A., 2001). Obesidade, anovulação, infertilidade e tratamento hormonal para a infertilidade são tão frequentes na SOP que é muito difícil isolar esta condição como fator de risco independente para estes tipos de neoplasias. (David A. Ehrmann, 2005)

Material e Métodos

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica *MEDLINE –PubMed*, na revista *The New England Journal of Medicine*, *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, *Lancet* e *The Journal of Obstetrics and Gynecology*.

A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de junho de 2015 e abril de 2016. As palavras-chave usadas foram: Síndrome do ovário poliquístico, Tratamento, Indução da ovulação, Citrato de clomifeno e Letrozole.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram selecionados artigos publicados em inglês, espanhol ou português e que foram publicados durante o período de 1983-2015. A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados.

Durante a redação da revisão, foi usado o EndNote® (Versão X7.2.1) para organização das referências bibliográficas.

Tratamento

A terapia combinada de estrogénio e progestativo constitui o tratamento preferencial para o hirsutismo e a acne na SOP. O componente estrogénico dos contraceptivos orais suprime a LH e a produção de androgénios pelos ovários, e melhora a produção hepática da SHBG, reduzindo a fração livre de testosterona no plasma disponível para ocupar os recetores de androgénio.^(David A. Ehrmann, 2005) A escolha do contraceptivo oral é muito importante pois muitos progestativos possuem algum efeito androgénico. O uso destes fármacos protege, também, o endométrio da estimulação persistente pelo estrogénio.^(David A. Ehrmann, 2005)

A *Androgen excess and PCOS Society* recomenda que a modificação do estilo de vida deva ser o tratamento de primeira linha para as complicações metabólicas o qual parece, também, melhorar a função ovulatória e a fertilidade em mulheres, obesas ou com excesso de peso, com SOP.^(Moran LJ, 2009) Um estudo controlado e randomizado de intervenções pré-concepcionais nestas mulheres concluiu que modificações no estilo de vida antes da conceção estão associadas a uma perda de peso significativa e a benefícios tanto metabólicos como reprodutivos.^(Richard S. Legro, 2015) Em contraste, este estudo constata que o uso de contraceptivos orais isolados podem piorar o perfil metabólico e não possuem efeitos benéficos na ovulação, podendo deteriorar a fertilidade. Esta modificação do estilo de vida pré-concepcional parece, ainda, melhorar as taxas de ovulação aquando do uso de CC.^(Richard S. Legro, 2015)

A alteração do estilo de vida melhora a sensibilidade à insulina e corrige o hiperandrogenismo. Estas alterações metabólicas melhoram a eficácia dos tratamentos de infertilidade e diminuem as complicações obstétricas associadas.^(Samer Tannus, 2015)

Tratamento da Infertilidade associada à SOP

Citrato de Clomifeno

O citrato de clomifeno, historicamente, foi o fármaco de 1ª linha para o tratamento da anovulação desde o seu uso inicial em 1960. CC é um modulador seletivo do recetor de estrogénio, tendo tanto propriedades agonistas como antagonistas. Contudo, no uso clínico, CC atua puramente como um antagonista do estrogénio.^(Clark JH, 1983) Liga-se competitivamente aos recetores de estrogénio, primariamente, no hipotálamo. Esta ligação prolongada interrompe o feedback negativo ao nível hipotalâmico, o que leva a que haja um aumento da secreção de GnRH, e consecutivamente um aumento na produção e secreção de FSH pela hipófise, o qual estimula o crescimento e maturação dos folículos.^(EY, 1984) Quando administrado às doentes com SOP o CC aumenta a amplitude de pulso da GnRH mas não a sua frequência, a qual se encontra já aumentada nestas doentes.^(Kettel LM, 1993)

A dose inicial é de 50mg por dia, iniciada nos dias 2-5 do ciclo menstrual durante 5 dias. A ovulação ocorrerá 5 a 10 dias após o fim do tratamento. A ausência de resposta ovulatória exige o aumento da dose de até 150mg por dia. Se mesmo assim, não ocorrer ovulação diz-se que a doente é resistente ao CC.^(Samer Tannus, 2015) O CC é capaz de induzir a ovulação em cerca de 75-80% das doentes.^(IE., 2005) Estudos mostram uma taxa de conceção de 22% por ciclo em mulheres capazes de ovular com o CC.^(Imani B, 2002) As taxas de gravidez de gémeos e trigémeos são de 5-7% e 0,3% respetivamente. O CC é um fármaco seguro e as taxas de anomalias genéticas e estruturais (3,9%) são comparáveis às observadas nas conceções naturais (3,7%).^(Sharma S, 2014) Apresenta, ainda, alguns efeitos adversos como alterações de humor, sintomas vasomotores, fatores negativos na qualidade e quantidade de muco cervical e uma diminuição na espessura endometrial. Cerca de 50% das mulheres desenvolve um endométrio com uma espessura <8 mm com tendência para um endométrio não trilaminar a meio do ciclo, o que leva a uma menor taxa de implantação e perda precoce da gravidez devido a defeitos na fase lútea; assistindo-se a taxas baixas de gravidez apesar das taxas de ovulação relativamente altas com o uso deste fármaco.^(Richard S. Legro, 2014; Mayssoon Sharief, 2015; Wenyan Xi, 2015)

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

De acordo com a sua eficácia e segurança o CC é, ainda, considerado o fármaco de primeira linha para a indução ovulatória.^(Group, 2008) O tratamento não deve ultrapassar os 6 ciclos nas mulheres responsivas ao CC^(Samer Tannus, 2015). Aproximadamente 15% das mulheres com SOP não respondem ao tratamento com CC, são, por isso, consideradas resistentes ao CC. Fatores de risco para a resistência ao CC incluem: obesidade, resistência à insulina, níveis elevados de androgénios séricos e idade avançada^(Shokeir T, 2008). Recentemente, mostrou-se que níveis elevados de hormona anti-mulleriana (HAM) podem prever a resposta ovárica ao CC. Usando como cut-off o valor de 3,4 ng/ml, as mulheres com níveis mais elevados de HAM têm uma taxa de ovulação e de gravidez, significativamente menores comparadas com as mulheres com níveis baixos de HAM.^(Mahran A, 2013) Elevados níveis de HAM podem ser compreendidos com o número aumentado de folículos retidos nos estádios antral e pré-antral que falharam a ovulação.^(Samer Tannus, 2015)

Tendo em conta os fatores de risco para a resistência ao CC, apresentados em cima, pensou-se que a metformina ao diminuir a produção de glicose pelo fígado, diminuir a absorção intestinal de glicose e ao aumentar a absorção periférica de glicose tanto no músculo como no fígado pudesse ser um adjuvante ao tratamento com CC nas mulheres que se apresentam resistentes a este fármaco. Numa revisão recente da *Cochrane*, na qual foram estudadas 3495 mulheres inférteis com SOP, pretendeu-se mostrar os benefícios do uso de metformina. Os resultados permitiram chegar à conclusão de que o uso de metformina estava associado ao aumento das taxas de gravidez clínica comparado com o placebo e com o uso de metformina mais CC vs o uso de CC sozinho. Contudo, esta melhoria nas taxas de gravidez clínica não se traduz em melhoria das taxas de nados vivos. Quando comparada a metformina com o CC, parece que os resultados clínicos variam de acordo com o IMC das doentes. Nas mulheres não obesas ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) a metformina reduz os níveis de testosterona e insulina mais profundamente que nas mulheres obesas. Em termos de resultados reprodutivos, as mulheres não-obesas que tomavam metformina apresentaram taxas de gravidez clínica mais alta comparada com aquelas que tomaram CC, enquanto o efeito oposto é observado nas mulheres obesas.^(Tang T, 2012) Uma meta-análise recente mostrou que não existem diferenças significativas entre a eficácia da metformina e do CC nas taxas de gravidez clínica e de nados vivos, tornando a metformina uma hipótese de tratamento razoável para este tipo de doentes.^(Misso ML, 2013)

Letrozole

Os inibidores da aromatase (IA) têm sido propostos como alternativa ao CC para a indução da ovulação. O CC apresenta algumas desvantagens como a discrepância observada entre as taxas de ovulação e as taxas de gravidez, esta discrepância deve-se, essencialmente, ao efeito anti-estrogénico do CC no endométrio e no muco cervical, como referido em cima.^(Palomino WA, 2005) Como o CC apresenta um tempo de semi-vida prolongado, vai levar a uma depleção dos recetores de estrogénio e a uma disrupção do mecanismo de feedback no eixo hipotálamo-hipófise. Esta disrupção resulta num aumento prolongado dos níveis de FSH e, consecutivamente, num crescimento folicular múltiplo e ovulação múltipla, aumentando o risco de gravidez múltipla.^(Samer Tannus, 2015) Os IA desempenham uma estimulação hormonal mais fisiológica do endométrio, têm menos efeitos adversos tanto a nível das alterações de humor como a nível dos sintomas vasomotores e apresentam uma menor probabilidade de exposição periconcepcional, devido ao seu tempo de semi-vida reduzido (48 horas).^(Richard S. Legro, 2014)

Os IA bloqueiam a conversão de androgénios em estrogénios nos folículos ovários, tecidos periféricos e cérebro. A diminuição da atividade estrogénica liberta o eixo hipotálamo-hipófise do feedback negativo, permitindo um aumento na secreção de FSH. Como os IA têm um tempo de semi-vida reduzido (48 horas) e não exercem efeito nos recetores de estrogénio tanto central como periféricamente, fazem com que não seja exercido impacto negativo no endométrio e no muco cervical, contrariamente ao que se observa no uso do CC.^(Samer Tannus, 2015; Wenyan Xi, 2015) O mecanismo de feedback negativo, por sua vez, mantém-se intacto e à medida que o folículo dominante cresce e os níveis de estrogénio aumentam, o mecanismo de feedback negativo normal ocorre centralmente.^(Turkistani A, 2012) Isto leva a uma supressão dos níveis de FSH e à atresia dos pequenos folículos em crescimento, levando ao desenvolvimento de um único folículo dominante e à mono-ovulação.^(Samer Tannus, 2015) O desenvolvimento de um único folículo é a grande vantagem do uso dos IA na indução ovulatória, particularmente desejável em doentes com SOP as quais são frequentemente hiperresponsivas ao tratamento com gonadotrofinas^(Maysoon Sharief, 2015).

O letrozole é um fármaco potente, reversível e um IA altamente seletivo, sendo um dos fármacos desta classe mais comumente utilizado na indução da ovulação. É administrado

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

em doses entre os 2,5 e os 7,5 mg/dia durante 5 dias no dia 3-7 do ciclo menstrual.^(Samer Tannus, 2015; Wenyan Xi, 2015) O Letrozole parece inibir os níveis de estrogénio em pelo menos 97-99%.^(Pavone ME, 2013)

Numa revisão sistemática e meta-análise publicada em 2012, foi demonstrado que o Letrozole era tão efetivo como o CC tendo em conta as taxas de ovulação, gravidez, nados vivos e de gravidez múltipla.^(Misso ML, 2012)

Em 2014, num ensaio clínico randomizado que comparou o Letrozole e o CC em mulheres com SOP, verificaram-se maiores taxas de ovulação e de nados vivos e uma maior probabilidade de gravidez única nas mulheres tratadas com Letrozole comparadas com aquelas observadas nas mulheres tratadas com CC. O IMC médio das mulheres incluídas neste estudo foi de 35 kg/m². No subgrupo com IMC <30kg/m² ambos os tratamentos foram igualmente eficazes em termos de taxa de nados vivos. O tratamento com Letrozole, contudo, foi associado a uma maior incidência de fadiga e tonturas. Durante a gravidez as complicações mais comuns foram: diabetes gestacional, seguida de pré-eclampsia ou eclampsia, parto pré-termo e a rotura prematura de membranas, sem diferenças significativas em ambos os grupos. As complicações neonatais mais comuns foram a icterícia, síndrome de dificuldade respiratória e restrição de crescimento intrauterino, também sem diferenças significativas em ambos os grupos. Comparado com o Letrozole, o CC foi associado a melhorias no hiperandrogenismo e no hirsutismo. Por sua vez, o Letrozole associou-se a uma maior diminuição do número de folículos antrais (e diminuição dos níveis da HAM), um menor aumento da espessura endometrial e menores níveis de estradiol na fase lútea média. Os autores deste estudo concluíram que o Letrozole é superior e mais efetivo que o CC para o tratamento da infertilidade anovulatória das mulheres com SOP.^(Richard S. Legro, 2014)

Numa revisão recente da *Cochrane*, foram demonstradas taxas superiores de gravidez clínica e nados vivos nas mulheres tratadas com Letrozole comparado com as tratadas com CC. A taxa de gravidez múltipla foi inferior nas mulheres tratadas com Letrozole comparado com as tratadas com CC, não se verificaram diferenças nas taxas de aborto e ambos os tratamentos foram igualmente seguros para o risco de SHO.^(Franik S, 2014)

Numa meta-análise de 2015^(Matheus Roque, 2015) é referido que embora o CC continue a ser o fármaco de primeira linha para o tratamento de doentes com SOP, o uso de Letrozole na

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

indução da ovulação seguidos de coito programado em doentes com SOP melhora significativamente as taxas de nados vivos e de gravidez quando comparadas com as observadas no CC^(Matheus Roque, 2015). Não foram encontradas diferenças nas taxas de gravidez múltipla e de abortos entre os dois grupos (CC vs Letrozole).^(Matheus Roque, 2015) Como não foram encontradas diferenças nas taxas de ovulação por ciclo nos dois grupos (CC vs Letrozole) pensa-se que o aumento das taxas de nados vivos e de gravidez que se verifica nas doentes tratadas com Letrozole seja devido a diferenças na farmacodinâmica entre os dois fármacos assim como alterações diferenciais na expressão génica endometrial, que irá levar a uma diminuição do espessamento endometrial e consecutivamente à dificuldade de implantação, como anteriormente explicado.^(Matheus Roque, 2015) Existem várias proteínas que podem ser usadas como biomarcadores da recetividade endometrial (RE), sendo a integrina um dos marcadores melhor estabelecidos.^(Franasiak JM, 2014) Estudos prévios mostram que o uso de Letrozole melhora a expressão da integrina, resultando numa melhoria da RE.^(Miller PB, 2012) O Letrozole pode, ainda, aumentar a expressão genética de alguns genes importantes durante a implantação, melhorando os resultados das mulheres tratadas com este fármaco em comparação com o uso de CC.^(Wallace KL, 2011)

Existe uma grande preocupação acerca da segurança do uso de Letrozole na indução ovulatória.^(Matheus Roque, 2015) Diversos estudos mostraram que não se verificou um aumento das malformações congénitas e cardíacas com o uso de Letrozole.^(GM, 2004; Tulandi T, 2006a; Caper RF, 2011; Richard S. Legro, 2014; Sharma S, 2014) Pelo contrário, estudos recentes mostraram um aumento nas malformações cardíacas e de defeitos congénitos em recém-nascidos de mães tratadas com CC.^(Reefhuis J, 2011; Davies MJ, 2012)

Verificou-se, portanto, que o Letrozole é no mínimo tão eficaz como o CC, mas em certas doentes, como as obesas ou nas quais o tratamento com CC falha, o Letrozole pode ser uma alternativa preferível.^(Samer Tannus, 2015)

O potencial efeito teratogénico do Letrozole foi reportado, pela primeira vez, em 2005.^(Biljan MH, 2005) Contudo, este estudo apresentava muitos vies. De um total de 170 recém-nascidos, 20 foram perdidos no decorrer do estudo. Com isto, 150 recém-nascidos de 130 gravidezes foram comparados com o grupo controlo constituído por 36000 recém-nascidos de gravidezes de baixo risco. No grupo controlo a média de idades das mães

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

eram mais baixas. Os autores afirmaram que a incidência de anomalias cardíacas (2 casos de estenose aórtica nos 150 recém-nascidos) e ósseas foi mais alta do que a taxa de anomalias cardíacas encontradas nos 36000 recém-nascidos de baixo risco. Porém, o grupo do Letrozole era composto por bebês nascidos após tratamento em PMA em combinação com gonadotrofinas, tornando impossível calcular o seu impacto teratogénico isolado. Posteriormente, Tulandi et al^(Tulandi T, 2006b) concluíram que não existiam diferenças significativas, em termos de malformações congénitas e anomalias cromossómicas, nos dois grupos estudados (Letrozole vs CC). A taxa de malformações maior no grupo tratado com Letrozole foi de 1,2%, enquanto que o grupo tratado com CC apresentou uma taxa de 3,0%. Num outro estudo mais recente, Forman et al^(Forman R, 2007), compararam 112 recém-nascidos após tratamento com Letrozole, 271 recém-nascidos após tratamento com CC e 94 recém-nascidos após gravidez espontânea. A taxa de malformações foi de 0, 2,6% e 3,2% respetivamente. Logo, neste estudo, a ideia de que o Letrozole, quando usado para indução da ovulação, pode ter propriedades teratogénicas torna-se infundada.

Mais estudos e com uma maior amostra são necessários para clarificar a segurança e os riscos de teratogenicidade do Letrozole comparado com os outros tratamentos para a infertilidade.

Uma nova e promissora vantagem do Letrozole é o seu uso em situações oncológicas de mulheres em idade reprodutiva, possibilitando ciclos para hiperovulação, posterior colheita e vitrificação dos ovócitos, preservando-se deste modo a fertilidade da paciente para além do cancro, sobretudo em neoplasias hormonodependentes (Ca da mama, por exemplo), nas quais não é possível utilizar os protocolos tradicionais de indução da ovulação, pois tal utilização resultaria em níveis de estrogénio 10 a 20 vezes maiores que os níveis fisiológicos, levando ao crescimento acelerado da neoplasia^(Sonmezer M, 2006).

Aproximadamente 15% de todos os casos de carcinoma invasivo da mama ocorre em mulheres em idade reprodutiva, entre os 30 e os 40 anos.^(Anders CK, 2009; Siegel R, 2014) Cerca de 80% das neoplasias da mama expressam o recetor de estrogénio (RE)^(Nadji M, 2005), levando a que muitas mulheres pré-menopausa necessitem de receber terapia anti hormonal com tamoxifeno. Durante o tratamento com este fármaco a gravidez é contraindicada,

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

resultando, assim, num declínio da reserva ovárica relacionada com a idade em adição ao declínio relacionado com a própria quimioterapia.^(Davies C, 2013; R, 2013) A fertilidade feminina começa a diminuir significativamente após os 37 anos e é perdida completamente entre os 45 e os 46 anos. Dado que recentes estudos recomendam a terapia de manutenção com tamoxifeno durante 10 anos e que os regimes de quimioterapia resultam em perdas de reserva ovárica equivalentes a 10 anos, aproximadamente todas as mulheres com carcinoma da mama, principalmente aqueles que expressam RE, correm o risco de perder a sua fertilidade durante o tratamento, caso nada seja feito para prevenir esta situação^(Sonmezer M, 2006; Rodriguez-Wallberg KA, 2010).

Para proteger estas doentes do efeito deletério de níveis elevados de estrogénio *Kutluk Oktay et al*^(Kutluk Oktay, 2015), desenvolveram e testaram um protocolo que utiliza o Letrozole em combinação com hormona FSH com o objetivo de preservar a fertilidade pela criopreservação de embriões ou oócitos.

Os resultados do estudo foram promissores, com taxas de gravidez de 65% e 45 % de taxas de nados vivos. As taxas de sucesso foram semelhantes àsquelas encontradas em mulheres inférteis sujeitas a transferência de embriões.

Os autores concluíram que a transferência de embriões congelados após indução da ovulação com o protocolo Letrozole-FSH em mulheres com carcinoma da mama resultou em *outcomes* comparáveis aos que seriam de esperar na população geral infértil. O estudo permitiu, ainda, verificar que o Letrozole não exerce efeitos deletérios no oócito, no embrião resultante ou no recém-nascido.

Com este novo protocolo, o paradigma de que mulheres com carcinoma da mama ou qualquer outro tipo de carcinoma dificilmente conseguem assegurar a sua fertilidade torna-se infundado com a utilização deste protocolo, que demonstra mais uma das grandes vantagens do Letrozole.

Conclusão

Sendo a SOP um dos distúrbios hormonais mais comuns e a maior causa de infertilidade feminina, torna-se imperativo definir qual a melhor estratégia terapêutica. Nesta revisão bibliográfica compararam-se dois fármacos, cada um com as suas próprias especificidades.

Apesar do CC, um modulador seletivo do recetor de estrogénio, ser o fármaco de 1ª linha para o tratamento da anovulação, desde o seu uso inicial em 1960, tem uma eficácia baixa em que apenas 22% das mulheres capazes de ovular em resposta ao CC conseguem engravidar. Possui, também, diversos efeitos adversos como alterações de humor, sintomas vasomotores, alteração da qualidade e quantidade de muco cervical e diminuição da espessura endometrial que poderá interferir com as taxas de implantação e levar a taxas baixas de gravidez apesar das taxas relativamente altas de ovulação. Esta discrepância deve-se essencialmente ao efeito anti-estrogénico do CC no endométrio e no muco cervical. O CC possui um tempo de semi-vida prolongado, levando a uma depleção dos recetores de estrogénio e a uma disrupção do mecanismo de feedback no eixo hipotálamo-hipófise. Esta disrupção resulta num aumento prolongado dos níveis de FSH e, consecutivamente, num crescimento folicular múltiplo e ovulação múltipla, aumentando o risco de gravidez gemelar.

O Letrozole, por sua vez, tem sido proposto como alternativa ao CC. Trata-se de um IA potente, reversível e altamente seletivo. Este fármaco desempenha uma estimulação hormonal mais fisiológica do endométrio, tem menos efeitos adversos tanto a nível das alterações de humor como a nível dos sintomas vasomotores, e apresenta uma menor probabilidade de exposição periconcepcional, devido ao seu tempo de semi-vida reduzido (48 horas). Como não exerce efeito nos recetores de estrogénio, tanto central como periféricamente, faz com que não seja exercido impacto negativo no endométrio e no muco cervical. O mecanismo de feedback mantém-se intacto e à medida que o folículo dominante cresce e os níveis de estrogénio aumentam, este mecanismo de feedback negativo ocorre centralmente; tal leva a uma supressão dos níveis de FSH e à atresia dos pequenos folículos em crescimento, levando ao desenvolvimento de um único folículo dominante e à mono-ovulação. O desenvolvimento de um único folículo é a grande

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

vantagem do uso do Letrozole na indução ovulatória, particularmente desejável em doentes com SOP, as quais são frequentemente hiperresponsivas ao tratamento com gonadotrofinas.

Após a análise de vários estudos, revisões sistemáticas e meta-análise, é-me permitido concluir que o Letrozole é no mínimo tão efetivo como o CC, tendo em conta as taxas de ovulação, gravidez e nados vivos. Tem uma menor probabilidade de gravidez múltipla e, nos estudos já realizados, não se observaram diferenças significativas de malformações congénitas comparativamente ao CC.

Assim, o Letrozole pode apresentar-se como alternativa ou mesmo como substituto do CC para o tratamento da anovulação em doentes com SOP, e o fármaco a considerar em situações oncológicas de mulheres em idade de procriar, possibilitando ciclos para hiperovulação, posterior colheita e vitrificação dos ovócitos, preservando-se deste modo a fertilidade da paciente para além do cancro, sobretudo em neoplasias hormonodependentes (Ca da mama, por exemplo).

Contudo, são necessários mais estudos com um maior número de recém-nascidos para clarificar a segurança e os riscos de teratogenicidade do Letrozole comparado com os outros tratamentos para a infertilidade.

Referências

- (2002). National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* **106**.
- A. B. (2001). Polycystic ovary syndrome and cancer. *Human Reproduction* **7**.
- Adams J PD, Frank S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism *British Medical Journal* **293**.
- ALEXANDROS N. VGONTZAS RSL, EDWARD O. BIXLER, ALLISON GRAYEV, ANTHONY KALES, AND GEORGE P. CHROUSOS. (2001). Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Obstructive Sleep Apnea and Daytime Sleepiness: Role of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **24**.
- Anders CK JR, Litton J, et al. (2009). Breast cancer before age 40 years. *Seminars in oncology* **36**, 237-249.
- Atiomo WU BS, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. (1998). The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **69**.
- Azziz R K-MM. (2000). Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome *Journal Pediatrics Endocrinology and Metabolism* **13**.
- Balen AH LJ, Tan SL, Dewailly D. (2003). Ultrasound assesement of polycystic ovary: international consensus definitions *Human Reproduction Update* **9**.
- BAlen AH RA. (2007). Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *British Medical Journal* **335**.
- Biljan MH HR, Brassard N. (2005). The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* **84**.
- Caper RF MM. (2011). Use of aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome *Clinical Obstetrics and Gynecology* **54**.
- Christian RC1 DD, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. (2003). Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **89**.
- Clark JH MB. (1983). The agonistic and antagonistic effects of short acting estrogens: a review. *Pharmacology and Therapeutics* **21**.
- Dahlgren E JP, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. (1994). Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **61**.

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

- Dahlgren E JP, Johansson S, Lapidus L, Oden A. (1992a). Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Obstetrics and Gynecological* **71**.
- Dahlgren E JP, Lindstedt G, et al. . (1992b). Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* **57**.
- David A. Ehrmann MD. (2005). Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*.
- Davies C PH, Godwin J, et al. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* **381**, 805-816.
- Davies MJ MV, Willson KL, et al. (2012). Reproductive technologies and the risk of birth defects *The New England Journal of Medicine* **366**.
- Ehrmann D RR, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z (1992). Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess *The New England Journal of Medicine* **327**.
- Ehrmann D SD, Sobel BE, et al. (1997). Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **82**.
- Ehrmann D SJ, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. (1995). Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus *The Journal of Clinical Investigation* **96**.
- Ehrmann DA BR, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. (1992). Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* **22**.
- EY A. (1984). Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action – a hypothesis revisited. *Fertil Steril* **42**.
- Forman R GS, Moretti M, Tulandi T, Koren G, Casper R. (2007). Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *Obstetrics and Gynecology* **29**, 668-671.
- Franasiak JM HK, Yuan L, et al. . (2014). Prospective assesement of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus avbe testing in women with unexplained infertility *Fertil Steril* **101**.
- Franik S KJ, Nelen WL, Farquhar C. (2014). Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **24**.
- Franks S WL, Goh M, et al. (2008). Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **93**.

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

- Glueck CJ PR, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. (2003). Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* **52**.
- GM T. (2004). Aromatase inhibitors and teratogenesis *Fertil Steril* **81**.
- Gopal M1 DS, Uhles M, Attarian H. (2002). The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Medicine* **3**.
- Group REA-SPCW. (2004a). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **81**.
- Group TEA-SPCW. (2008). Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* **23**.
- Group TREA-SPCW. (2004b). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* **81**.
- Hardiman P PO, Atiomo W. (2003). Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* **361**.
- Ibanez L VC, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. (2001). Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the lowbirthweight effect. *Clinical Endocrinology* **55**.
- IE. M. (2005). Ovulation induction: a mini review. *Human Reproduction* **20**.
- Imani B EM, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. (2002). A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril* **77**.
- Kahsar-Miller MD NC, Boots LR, Go RC, Azziz R. (2001). Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS *Fertil Steril* **75**.
- Kauffman RP BV, DiMarino P, Gimpel , Castracane VD (2002). Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Obstetrics and Gynecology* **187**.
- Kelly CJG SA, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JMC. (2002). Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **87**.
- Kettel LM RS, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. (1993). Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **59**.

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

- Kutluk Oktay VT, Giuliano Bedoschi, Fernanda S. Pacheco, and Fred Moy. (2015). Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology*.
- Legro RS DD, Staruss JF III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome *The Journal of Clinical Investigation* **1998**.
- Legro RS DD, Staruss JF III, Fox J, Dunaif A. (19998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **95**.
- Legro RS KA, Dodson WC, Dunaif A. (1999). Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **84**.
- Mahran A AA, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW, Amer SA. (2013). The predictive value of circulating anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **98**.
- Matheus Roque ACIT, Marcello Valle, Marcos Sampaio & Selmo Geber. (2015). Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. *Gynecological Endocrinology*
- Maysoon Sharief NRN. (2015). Comparison of Letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation *Department of Gynecology and Obstetrics, University of Basrah, Iraq* **65**.
- Micheltmore KF BA, Dunger DB, Vessey MP. (1999). Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical Endocrinology Oxford* **51**.
- Miller PB PB, Bushnell G, et al. (2012). Endometrial receptivity defects during IVF cycles with and without letrozole. *Human Reproduction* **27**.
- Misso ML CM, Garrubba M et al. (2013). Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* **13**.
- Misso ML WJ, Teede HJ et al. (2012). Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* **18**.
- Moran LJ PR, Teede HJ et al. (2009). Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* **92**.
- Nadji M G-FC, Ganjei-Azar P, et al. (2005). Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: Experience with 5,993 breast cancers. *American Journal of Clinical Pathology* **123**, 21-27.

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

- Nelson VL LR, Strauss JF III, McAllister JM. (1999). Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular Endocrinology* **13**.
- Nelson VL QK, Rosenfield RL, et al. (2001). The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **86**.
- Orio F Jr PS, Cascella T, et al. (2004a). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **89**.
- Orio F Jr PS, Spinelli L, et al. (2004b). The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **89**.
- Palomino WA FA, González RR et al. (2005). Differential expression of endometrial integrins and progesterone receptor during the window of implantation in normo-ovulatory women treated with clomiphene citrate. *Fertil Steril* **83**.
- Paradisi G SH, Hempfling A, et al. (2001). Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* **103**.
- Paradisi G SH, Shepard MK, Hook G, Baron AD. (2003). Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **88**.
- Pavone ME BS. (2013). Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **98**.
- Polson DW AJ, Wadsworth J, Frank S. (1988). Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* **1**.
- R S. (2013). The development of endocrine therapy for women with breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* **39**, 507-517.
- Reefhuis J HM, Schieve LA, Rasmussen SA, National birth defects study (2011). Use of clomiphene citrate and bith defects, National birth defects prevention study 1997-2005 *Human Reproduction* **26**.
- Richard S. Legro MD, Robert G. Brzyski, M.D., Ph.D., Michael P. Diamond, M.D., Christos Coutifaris, M.D., Ph.D., William D. Schlaff, M.D., Peter Casson, M.D., Gregory M. Christman, M.D., Hao Huang, M.D., M.P.H., Qingshang Yan, Ph.D., Ruben Alvero, M.D., Daniel J. Haisenleder, Ph.D., Kurt T. Barnhart, M.D., G. Wright Bates, M.D., Rebecca Usadi, M.D., Scott Lucidi, M.D., Valerie Baker, M.D., J.C. Trussell, M.D., Stephen A. Krawetz, Ph.D., Peter Snyder, M.D., Dana Ohi, M.D., Nanette Santoro, M.D., Esther Eisenberg, M.D., M.P.H., and Heping Zhang, Ph.D.,. (2014). Letrozole versus Clomiphene

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* **371**.

Richard S. Legro WCD, Penny M. Kris-Etherton, Allen R. Kunselman, Christy M. Stetter, Nancy I. Williams, Carol L. Gnatuk, Stephanie J. Estes, Jennifer Fleming, Kelly C. Allison, David B. Sarwer, Christos Coutifaris, and Anuja Dokras. (2015). Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **2778**.

RL R. (2015). The polycystic ovary morphology-polycystic ovary syndrome spectrum *Journal Pediatrics Adolescent Gynecology* **28**.

ROBERT B. FOGEL[†] AM, GIORA PILLAR, STEPHEN D. PITTMAN, ANDREA DUNAIF, AND DAVID P. WHITE. (2001). Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **86**.

Robert L Rosenfield MD. (2015). The diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* **136**.

Robert L. Rosenfield MD. (2005). Hirsutism. *The New England Journal of Medicine* **353**.

Rodriguez-Wallberg KA OK. (2010). Fertility preservation in women with breast cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **53**, 753-762.

S. F. (2002). Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **16**.

Samer Tannus YZB, Shahar Kol. (2015). Treatment strategies for the infertile polysystic ovary syndrome patient *Women's health*

Sharma S GS, Singh S, et al. (2014). Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment *PLOS One* **9**.

Shokeir T E-KG. (2008). Rosiglitazone as treatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: factors associated with clinical response. *Journal of Womens Health* **17**.

Siegel R MJ, Zou Z, et al. (2014). Cancer statistics, 2014. *A cancer journal for clinicians* **69**, 9-29.

Sonmezer M OK. (2006). Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist* **11**, 422-434.

Talbott E GD, Clerici A, et al. (1995). Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **15**.

Tang T LJ, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. (2012). Insulinsensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **16**.

Letrozole vs citrato de clomifeno na indução da ovulação em casos de síndrome do ovário poliquístico

- Tulandi T MJ, Al-Fadhli R, et al. (2006a). Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate *Fertil Steril* **85**.
- Tulandi T MJ, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. (2006b). Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* **85**, 1761-1765.
- Turkistani A MS. (2012). Pharmacogenomics of third-generation aromatase inhibitors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **13**.
- Urbanek M LR, Driscoll DA, et al. (1999). Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin *Proceedings of the National Academy of Sciences* **96**.
- Vink JM SS, Lambalk CB, Boomsma DI. (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a dutch twin family study. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **91**.
- Waldstreicher J SN, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. (1988). Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **66**.
- Wallace KL JV, Sopelak V, Hines R. (2011). Clomiphene citrate versus Letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. . *Fertil Steril* **96**.
- Wenyan Xi SL, Hui Mao, Yongkang Yang, Xiang Xue, Xiaoning Lu. (2015). Use of letrozole and clomiphene citrate combined with gonadotropins in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Drug Design, Development and Therapy* **9**, 6001-6008.
- Williamson K GA, Johnson N, Milson SR (2001). The impact of ethnicity on presentation of polycystic ovarian syndrome *Obstetrics and Gynecology* **41**.
- Yildiz BO HI, Kirazli S, Bayraktar M. (2002). Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **87**.
- Zimmermann S PR, Dunaif A, et al. (1992). Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* **75**.